



## **Eradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique**

### **Rapport du Secrétariat**

1. En mai 1999, la Cinquante-Deuxième Assemblée mondiale de la Santé a autorisé, par la résolution WHA52.10, le maintien temporaire, jusqu'en 2002 au plus tard, des stocks existants de virus variolique dans les deux sites actuels,<sup>1</sup> aux fins de la poursuite des travaux de recherche internationaux. La résolution priait également le Directeur général :

*1) de nommer un nouveau groupe d'experts qui décidera des recherches qui doivent être effectuées, le cas échéant, pour arriver à un consensus mondial sur la date de la destruction des stocks existants de virus variolique, et qui sera chargé :*

- a) de conseiller l'OMS sur toutes les mesures à prendre concernant le virus variolique ;*
- b) d'élaborer un plan de recherche pour les travaux prioritaires sur le virus variolique ;*
- c) de concevoir un mécanisme de notification des résultats des recherches à la communauté sanitaire mondiale ;*
- d) de préparer un calendrier d'inspection pour confirmer le confinement rigoureux des stocks existants et garantir un environnement de recherche sûr pour les travaux sur le virus variolique, et de formuler des recommandations sur ces points ;*

*2) de faciliter l'entière participation aux travaux du nouveau groupe d'experts d'un nombre limité de spécialistes scientifiques et de la santé publique, ressortissants d'Etats Membres de chacune des Régions de l'OMS ;*

*3) de faire rapport sur les recommandations initiales et les plans du groupe d'experts, y compris les dépenses y afférentes incombant à l'OMS, au Conseil exécutif à sa cent sixième session en mai 2000, à condition que des fonds extérieurs aient été fournis à cet effet ;*

---

<sup>1</sup> Centres de Lutte contre la Maladie, Atlanta, Géorgie (Etats-Unis d'Amérique) et Centre de Recherche de l'Etat sur la Virologie et la Biotechnologie, Koltsovo, région de Novossibirsk, Fédération de Russie.

4) *de présenter un rapport détaillé, y compris l'état d'avancement du programme de recherche sur le virus variolique, au Conseil exécutif et à l'Assemblée de la Santé dès que possible, mais en tout état de cause pas plus tard qu'en 2002, et de faire des recommandations au Conseil exécutif et à l'Assemblée de la Santé au sujet des propositions du groupe d'experts concernant la date de la destruction finale des stocks restants de virus variolique.*

2. Le Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique, composé de 18 membres de toutes les Régions de l'OMS et conseillé par une dizaine de spécialistes scientifiques de domaines tels que la santé publique, la recherche fondamentale appliquée ou les organismes de réglementation, a ensuite été créé et s'est réuni trois fois. Les rapports de ses deux premières réunions ont déjà été soumis à l'Assemblée de la Santé.<sup>1</sup> Le présent document contient le rapport de la troisième réunion (Genève, 3 et 4 décembre 2001).

### **TROISIEME REUNION DU COMITE CONSULTATIF OMS DE LA RECHERCHE SUR LE VIRUS VARIOLIQUE**

3. Le Comité a décidé que, malgré les progrès considérables de la recherche sur le virus variolique, des éléments importants de ces travaux, et notamment l'amélioration et l'utilisation d'un modèle animal mis au point en 2001 et le développement d'antiviraux, avaient peu de chances d'être achevés avant la fin 2002. En outre, au cours du vaste débat qui a eu lieu sur l'existence potentielle d'un modèle animal, l'opportunité de recherches supplémentaires nécessitant l'accès au virus variolique vivant après la date prévue de destruction des stocks en 2002 a été avancée.

4. La principale recommandation du Comité a donc été qu'il fallait envisager sérieusement de repousser la date prévue pour la destruction des stocks de virus variolique afin de permettre l'achèvement de l'essentiel des recherches. En outre, ces recherches supplémentaires sur le virus vivant devraient continuer d'être suivies de près et passées en revue sous les auspices de l'OMS, et des mesures devraient être prises pour faire en sorte que toutes les recherches approuvées restent axées sur les résultats et limitées dans le temps et soient périodiquement réexaminées.

5. **Examen des souches de virus variolique conservées dans les deux conservatoires.** Il a été noté précédemment que les Centres de Lutte contre la Maladie détenaient 451 isolements viraux obtenus sur différents continents et dans divers pays lorsque la variole était endémique.<sup>2</sup> L'examen actuel et les études dont il a été rendu compte à la réunion se sont concentrés sur une cinquantaine d'isolements de la collection russe qui ne figuraient pas dans la collection américaine. Sur ces isolements, 23 souches provenant de prélèvements effectués au niveau des croûtes cicatricielles et des échantillons lyophilisés étaient viables en culture tissulaire. L'isolement de l'ADN à partir de ces souches se poursuit ; 2 génomes ont déjà été entièrement clonés et au moins 5 autres le seront d'ici la fin 2002. Le Comité a décidé qu'avant cette date, il faudrait envisager la nécessité de conserver toute la gamme des isolements actuellement disponibles dans ces deux centres.

6. **Diagnostic reposant sur l'étude de l'ADN.** Plusieurs méthodes ont été mises au point récemment qui permettent une détection très sensible de l'ADN du virus variolique et permettent également de

---

<sup>1</sup> Documents A53/27 et A54/16.

<sup>2</sup> Document A54/16.

distinguer cet ADN de celui des autres orthopoxvirus, la plus prometteuse étant l'analyse par amplification génique (PCR) du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction, la PCR multiplex et la PCR en temps réel au moyen de sondes fluorogéniques. Certains de ces tests ont été utilisés pour le diagnostic de certitude d'une infection récente par un orthopoxvirus non variolique contractée au laboratoire.

7. Les résultats obtenus montrent que l'analyse par amplification monogénique du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction et la PCR multiplex sont utiles pour détecter le virus variolique dans les échantillons cliniques. Le Comité a constaté que, si la PCR en temps réel était une méthode plus sensible et pouvait donc déceler l'infection à un stade plus précoce, elle nécessitait le recours à un matériel coûteux et, jusqu'ici, ne permettait pas toujours de distinguer les différentes espèces d'orthopoxvirus. Une PCR étendue à l'analyse du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction s'est révélée utile pour définir l'origine d'un isolement, mais pourrait nécessiter le passage préalable en culture tissulaire des échantillons cliniques.

8. Le Comité a pris acte des progrès importants accomplis dans le domaine du diagnostic moléculaire, mais a estimé qu'il était encore possible d'améliorer la sensibilité des tests disponibles. Par exemple, il serait utile de savoir comment déceler une infection précoce par le virus variolique au stade prodromique. On pourrait par ailleurs viser en dernier ressort la mise au point d'un matériel portatif manuel relativement bon marché pour déceler l'ADN du virus variolique et diagnostiquer l'infection.

9. Afin de faire progresser ces travaux importants, le Comité a encouragé les chercheurs à mettre en commun les réactifs de diagnostic, les principales amorces utilisées pour les différentes PCR et les protocoles d'étude le cas échéant. Cette coopération serait particulièrement utile pour renforcer les capacités des différents pays en matière de détection et de diagnostic rapides et fiables de l'infection par le virus variolique.

10. **Séquençage de l'ADN du virus variolique.** Le Comité a été informé que les génomes complets de 7 isolements supplémentaires du virus variolique avaient été séquencés, ce qui porte le nombre total de séquences génomiques complètes à 10 (9 souches de variole majeure et une souche de variole mineure). Les séquences ont été très bien conservées. Pour répondre aux critiques arguant que ce résultat était la conséquence d'un passage en culture tissulaire, le Comité a suggéré de réfléchir plus avant au séquençage de l'ADN directement à partir des croûtes.

11. Le Comité a constaté qu'un volume considérable d'informations sur les séquences de l'ADN des virus varioliques était désormais disponible. Après discussion, il a été convenu que la poursuite du séquençage des extrémités plus variables du génome primait sur l'obtention de séquences d'autres génomes entiers. Ce serait utile aux fins d'expertise médico-légale en cas de propagation délibérée des virus varioliques, et il faudrait conserver à cette fin de l'ADN de référence.

12. **Epreuves sérologiques.** Des anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre le virus de la vaccine ont été utilisés dans divers titrages immunoenzymatiques afin d'en évaluer l'utilité pour la détection des antigènes varioliques. Les anticorps polyclonaux permettent de déceler toutes les souches virales plus facilement que les anticorps monoclonaux actuellement disponibles, mais, si ces méthodes semblent relativement sensibles, elles ne rendent pas facile la détection de tous les isolements viraux. Le Comité a conclu qu'une épreuve sérologique propre au virus variolique pourrait compléter utilement les techniques de diagnostic moléculaire, en particulier comme seconde méthode de détection. Les tests disponibles doivent néanmoins être plus largement validés.

13. **Modèles animaux.** Le Comité a été informé du succès de l'infection de macaques cynomolgus au moyen de deux souches différentes de virus variolique injectées par voie intraveineuse, ou par voie intraveineuse et aérosol. La maladie provoquée a en commun plusieurs signes pathologiques avec la variole humaine. Toutefois, dans l'expérience en cause, la dose de virus était très élevée et l'évolution de la maladie beaucoup plus rapide.

14. Des études supplémentaires sont nécessaires pour améliorer et valider ce modèle animal, mais les travaux devraient s'étendre au-delà de 2002. Ce modèle simien pourrait être utilisé à titre expérimental dans le cadre d'études prophylactiques ou thérapeutiques avec le virus variolique vivant et pourrait également permettre de mettre au point de bons réactifs de diagnostic. Parallèlement, on recherche également d'autres modèles animaux, en particulier en infectant des singes avec le virus de l'orthopoxvirose simienne et des rongeurs avec le virus de la variole bovine, afin d'obtenir des données plus en rapport avec les modèles utilisant le virus variolique.

15. **Mise au point de médicaments.** La plupart des études ont jusqu'ici porté principalement sur l'efficacité du cidofovir contre les poxvirus. Ce composé possède une activité démontrable contre la variole bovine chez la souris et contre l'orthopoxvirose simienne chez le singe. Aux Etats-Unis d'Amérique, le cidofovir peut être utilisé en situation d'urgence comme nouveau médicament expérimental pour traiter des manifestations postvaccinales indésirables importantes survenant avec l'actuel vaccin antivariolique, et dans l'éventualité improbable d'une réémergence de la variole.

16. Le dépistage *in vitro* d'autres entités chimiques a permis d'identifier plus de 140 autres composés ayant une activité antivirale dirigée contre les poxvirus. On a découvert que certains d'entre eux avaient une activité sélective, inhibant un ou plusieurs orthopoxvirus, mais pas nécessairement le virus variolique, ce qui vient encore renforcer le postulat selon lequel il faut avoir accès au virus variolique vivant pour pouvoir cibler efficacement d'autres composés chefs de file. La plupart des composés actifs identifiés jusqu'ici visent l'ADN-polymérase virale et l'on considère qu'il est important d'identifier d'autres produits géniques viraux pouvant se prêter à une intervention pharmacologique.

17. **Mise au point d'un vaccin.** Le Comité a décidé que la meilleure protection contre la variole était la vaccination. Cette stratégie a été mise en oeuvre avec succès pendant le programme d'éradication, mais un nombre important de réactions indésirables est associé au vaccin antivariolique actuellement disponible. Aussi, si le vaccin actuel a fait la preuve de son efficacité et de son utilité, des améliorations seraient nécessaires, en particulier pour faciliter une vaccination sûre et efficace des groupes vulnérables de la population (les personnes immunodéprimées, les personnes âgées, les femmes enceintes et les enfants souffrant d'eczéma).

18. Le Comité a donc encouragé la définition de nouvelles recherches sur les stratégies vaccinales susceptibles d'utiliser des souches du virus de la vaccine plus atténuées, des vaccins sous-unités ou autres approches prometteuses, y compris les vaccins à ADN. Les résultats dont il a été rendu compte à la réunion et dans de nombreuses publications sur des virus de la vaccine atténués recombinés codant pour des antigènes d'autres germes pathogènes montrent l'intérêt potentiel de ces autres stratégies pour la mise au point d'un vaccin. Il a été reconnu que l'accès au virus variolique vivant serait nécessaire pour évaluer l'efficacité des nouveaux vaccins améliorés contre la variole et obtenir à terme leur homologation.

19. **Conclusions et recommandations.** Le Comité a reconnu que des progrès importants avaient été faits dans la recherche médicale sur le virus variolique. Toutefois il a conclu que beaucoup de travaux de recherche fondamentale ne seront pas achevés avant fin 2002. Il a donc estimé que de plus amples recherches finalisées, s'étendant au-delà de la date de destruction prévue de 2002, se justifiaient pour que

la population mondiale puisse être convenablement préparée dans l'éventualité, improbable mais potentiellement catastrophique, d'une réémergence de la variole.

20. Il a en outre été recommandé que le Comité consultatif actuel poursuive son travail de surveillance et d'examen de tous les travaux de recherche portant sur le virus variolique vivant et que des mesures soient prises pour faire en sorte que toutes les recherches approuvées restent orientées sur des résultats et limitées dans le temps.

## STOCKS DE VACCINS ANTIVARIOLIQUES

21. **Préparation en vue de flambées éventuelles de variole.** L'usage délibéré de *Bacillus anthracis* dans l'intention de nuire à une population civile a récemment suscité des préoccupations de santé publique dans les Etats Membres concernant l'exposition au virus variolique et à d'autres agents biologiques propagés de manière intentionnelle. Parmi les efforts consentis par l'OMS pour aider les Etats Membres, en cas d'utilisation intentionnelle du virus variolique comme arme biologique ou en cas d'apparition d'une autre orthopoxvirose, on peut mentionner : les activités visant à renforcer l'état de préparation par la surveillance et par des enquêtes sur les rumeurs de cas de variole ; les mesures prises pour veiller à la disponibilité de moyens de diagnostiquer les orthopoxviroses ; la compilation d'inventaires mondiaux des stocks et fabricants de vaccins ; les mesures prises pour garantir l'accès au matériel de formation et aux compétences nécessaires dans ce domaine ; et l'établissement de procédures et d'instruments pratiques types et d'une liste d'experts permettant d'intervenir sur le terrain et d'enquêter sur les flambées. De nouvelles recommandations et les résultats des inventaires seront fournis aux Etats Membres à mesure qu'ils seront disponibles.

22. **Surveillance des rumeurs de cas de variole et enquêtes les concernant.** Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 14 mars 2002, des rumeurs de cas suspects de variole intéressant cinq des Régions de l'OMS ont été signalées à huit reprises. Tous les événements ont fait l'objet d'une enquête du Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie. Un événement était dû à une exposition accidentelle au virus de la vaccine conduisant à l'hospitalisation de huit enfants. Deux événements ont été associés à des flambées de varicelle, un à une flambée de rougeole et quatre avaient une cause inconnue.

23. Vingt-deux flambées de cas suspects d'orthopoxvirose simienne, touchant à une exception près la République démocratique du Congo, ont été signalées à l'OMS pendant la même période. A la suite des enquêtes effectuées, 11 flambées d'orthopoxvirose simienne ont été confirmées au laboratoire, alors que 4 flambées se révélaient être des flambées de varicelle. Les résultats des analyses au laboratoire concernant 5 autres flambées sont encore attendus. Dans deux autres situations, l'étude au laboratoire n'a pas été possible.

24. **Inventaire des stocks nationaux de vaccins antivarioliques.** Une enquête a été effectuée afin d'évaluer la disponibilité de stocks de vaccins ainsi que le nombre de doses, l'existence de moyens de fabrication du vaccin et l'existence de plans de production ou d'achat du vaccin d'une source autre qu'un fabricant du pays. Le 26 octobre 2001, l'ensemble des 191 Etats Membres ont donc été contactés par l'intermédiaire de leur mission permanente auprès des Nations Unies et/ou des bureaux régionaux de l'OMS et priés de répondre à un questionnaire.

25. Au 14 mars 2002, 91 Etats Membres (48 %) avaient répondu. Treize réponses (14 %) faisaient état de la disponibilité de stocks de vaccins antivarioliques et 25 (27 %) de l'existence de moyens de production permettant de fabriquer des vaccins sur le territoire national, et dans 19 cas (21 %) on avait

l'intention de produire ou l'on produisait déjà des vaccins. Les autorités de 40 pays (44 %) ont indiqué leur intention de se procurer des vaccins ailleurs ou l'avaient déjà fait ; la plupart de ces pays ont précisé qu'ils n'achèteraient les vaccins que pour faire face à une menace réelle ou pour donner suite à une recommandation de l'OMS dans ce sens.

26. **Inventaire des fabricants de vaccins antivarioliques.** En tout, on a pris contact avec 63 fabricants potentiels de vaccins antivarioliques entre le 10 novembre 2001 et le 6 mars 2002, et l'on a recueilli des renseignements sur la disponibilité des stocks de vaccins, la quantité et les caractéristiques (année de production, souche de semence du virus de la vaccine et activité), les plans de production et l'intention de mettre les vaccins produits en vente commerciale au moyen d'un questionnaire autoadministré. Trente-trois des 63 fabricants contactés (52 %) ont répondu. Parmi eux, 9 (27 %) ont indiqué détenir des stocks de vaccins produits entre 1972 et 1980 et dérivés de différentes souches de semence. Sept ont indiqué que l'activité du vaccin avait été testée entre 1999 et 2002. Sur 10 fabricants qui envisageaient la production du vaccin, 6 ont indiqué qu'ils pourraient mettre le vaccin sur le marché dès avril 2002 et produire jusqu'à 500 millions de doses par an.

27. **Disponibilité mondiale du vaccin antivariolique.** Selon les informations issues des enquêtes effectuées auprès des Etats Membres et des fabricants de vaccins, on estime pouvoir disposer actuellement dans le monde d'environ 110 millions de doses de vaccin antivariolique, y compris des stocks de 500 000 doses détenus par l'OMS à Genève. Il s'agit là d'une estimation prudente, car certains fabricants n'étaient pas sûrs de la quantité de doses qu'ils détenaient, leur nombre variant dans une fourchette de plusieurs millions de doses. Plusieurs Etats Membres et fabricants de ces pays n'ont pas répondu aux enquêtes. En outre, dans certains cas, on a répondu en refusant de fournir des informations sur les stocks de vaccins dans le pays. Par ailleurs, l'activité de ces doses n'est pas connue dans tous les cas.

28. Les résultats préliminaires des essais en cours visant à tester l'efficacité du vaccin dilué sont prometteurs et pourraient permettre de quintupler les stocks existants.

## RECOMMANDATIONS DU DIRECTEUR GENERAL

29. Ayant pris note du rapport du Comité consultatif de la Recherche sur le Virus variolique, et notamment des recommandations concernant les priorités de la recherche, et de sa conclusion, à savoir que le programme de recherche ne sera pas achevé avant fin 2002, le Directeur général recommande :

- que le Comité consultatif OMS de la Recherche sur le Virus variolique continue de contrôler le programme de recherche sur le virus variolique et que le programme de recherche soit exécuté de façon ouverte et transparente ;
- que le programme de recherche soit achevé aussi rapidement que possible et qu'une nouvelle date de destruction proposée soit fixée lorsque les réalisations et les résultats de la recherche permettront d'atteindre un consensus sur la date de destruction des stocks de virus variolique ;
- que des inspections régulières portant sur la sécurité biologique des installations de stockage et de recherche soient poursuivies afin de confirmer que les stocks existants sont soumis à un confinement strict et d'assurer un environnement sans danger pour les chercheurs travaillant sur le virus de la variole ;

- selon les progrès accomplis, qu'un rapport sur les recherches en cours soit soumis au Conseil exécutif et à l'Assemblée de la Santé dans deux ou trois ans.

30. A sa cent neuvième session, le Conseil exécutif a approuvé ces recommandations.

## MESURES A PRENDRE PAR L'ASSEMBLEE DE LA SANTE

31. L'Assemblée de la Santé est invitée à envisager l'adoption du projet de résolution ci-après.

La Cinquante-Cinquième Assemblée mondiale de la Santé,

Rappelant la résolution WHA52.10 sur l'éradication de la variole ;

Ayant examiné le rapport intitulé « Eradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique » ;<sup>1</sup>

Notant que le programme de recherche ne sera pas achevé à la fin de 2002 ;

1. DECIDE d'autoriser à nouveau le maintien temporaire des stocks existants de virus variolique vivant dans les sites actuels spécifiés dans la résolution WHA52.10 aux fins de la poursuite des travaux de recherche internationaux, étant entendu qu'ils devront être menés à bien aussi rapidement que possible et qu'une nouvelle date concernant la destruction des stocks devra être fixée lorsque les réalisations et les résultats des travaux de recherche permettront de dégager un consensus sur la date de destruction des stocks de virus variolique ;

2. PRIE le Directeur général :

1) de veiller à la poursuite des travaux du Comité consultatif de la Recherche sur le Virus variolique en ce qui concerne la recherche sur les stocks de virus variolique et à l'exécution du programme de recherche de façon ouverte et transparente ;

2) de veiller à ce que des inspections régulières de la sécurité biologique des installations de stockage et de recherche soient poursuivies afin de confirmer le strict confinement des stocks existants et d'assurer un environnement sans danger pour les travaux sur le virus variolique ;

3) en fonction des progrès accomplis par le programme de recherche, de faire rapport au plus tard à la Cinquante-Huitième Assemblée mondiale de la Santé, par l'intermédiaire du Conseil exécutif.

= = =

---

<sup>1</sup> Document A55/21.